

学位授与番号	医博甲第1403号
学位授与年月日	平成12年3月22日
氏名	田 畑 茂 喜
学位論文題目	血小板フィブリノーゲン受容体阻害剤による体外循環時の血小板保護に関する基礎的研究
論文審査委員	主 査 教 授 渡 邊 洋 宇 副 査 教 授 中 尾 眞 二 教 授 三 輪 晃 一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

体外循環を使用する開心術における重大な合併症に血液学的異常による出血がある。この原因として、血小板の希釈、体外循環回路での血小板の破壊や粘着、血小板の活性化に伴う凝集による血小板減少と機能低下が重要である。血小板フィブリノーゲン受容体である膜糖蛋白 (Glycoprotein, GP) IIb/IIIa が血小板凝集に強く関与している。

本研究では半減期が短い血小板受容体 GP IIb/IIIa 阻害剤を用いて、GP IIb/IIIa の制御が体外循環中の血小板保護効果を有するか検討した。雑種成熟イヌを用いて、60分間の常温体外循環を施行し、体外循環開始前にヘパリン投与と同時に GP IIb/IIIa 阻害剤 FK633 (0.1 mg/kg) を静脈内に投与した FK 群 (n=6) と生理食塩水を投与した対照群 (n=6) の2群に分け、循環動態、呼吸機能、血液凝固系機能、出血時間についての体外循環前後の変動、並びに体外循環後の出血量を検討した。さらに各群1頭で体外循環で使用した膜型人工肺ホローファイバーの電子顕微鏡像を検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. 体外循環前後の循環動態、動脈血ガス分析には群間差を認めず、循環及び呼吸機能に影響を与えなかった。
2. 血液希釈を補正した%血小板数は、体外循環終了直前に FK 群で $59 \pm 10\%$ 、対照群で $38 \pm 15\%$ 、プロタミン投与2時間後に FK 群で $83 \pm 10\%$ 、対照群で $58 \pm 22\%$ と FK 群で血小板数減少が有意に ($p < 0.01$) 抑制された。
3. 血小板凝集能は、体外循環中に FK 群で $13 \pm 12\%$ 、対照群で $35 \pm 9\%$ と FK 群で有意な ($p < 0.01$) 血小板凝集抑制を認めたが、プロタミン投与2時間後では、FK 群で $65 \pm 17\%$ 、対照群で $79 \pm 13\%$ と血小板凝集能には差はなかった。
4. GP IIb/IIIa 阻害剤の凝固系への影響は少なかった。
5. 体外循環後の出血時間は FK 群では、プロタミン投与1時間後に回復し、プロタミン投与2時間後の出血量は FK 群で $73 \pm 23\text{ml}$ 、対照群で $111 \pm 44\text{ml}$ ($p = 0.09$) と FK 群で少ない傾向にあった。
6. 人工肺ホローファイバーの電子顕微鏡像では、FK 群で血小板の吸着が抑制されていた。

以上から、血小板受容体 GP IIb/IIIa 阻害剤により、体外循環中の血小板凝集と血小板数の減少が抑制され、出血量が軽減される可能性が示唆された。

以上、本研究は体外循環による血小板機能低下の抑制法を明らかにしたものであり、開心術の際の出血量軽減に臨床応用可能な価値ある労作と評価された。